

PRZEMYSŁAW BABEL

EFEKT PLACEBO: FAKT CZY ARTEFAKT?

Od momentu opublikowania w 1955 r. artykułu H. K. Beechera pt. *The powerful placebo* przez ponad 40 lat powszechnie było przekonanie o istnieniu i ogromnej sile efektu placebo. Przełom XX i XXI wieku przyniósł jednak publikacje kwestionujące nie tylko siłę efektu placebo, ale nawet jego istnienie. Zapoczątkowały one ożywioną dyskusję na temat realności i siły efektu placebo. Celem niniejszego artykułu jest próba podsumowania toczącej się przez 10 lat debaty wśród badaczy placebo, a w rezultacie znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy efekt placebo istnieje, a jeśli tak, to czy jest on wystarczająco silny, by mieć jakiekolwiek znaczenie kliniczne.

Słowa kluczowe: efekt placebo.

Historia medycyny w znacznej mierze jest historią działania placebo. Lekarze przez wieki skutecznie nieśli pomoc chorym, choć do początków XX wieku dysponowali jedynie nielicznymi aktywnymi metodami leczniczymi (Shapiro, 1960). Pojawianie się aktywnych metod leczniczych nie przerwało jednak stosowania placebo. Wyniki badań prowadzonych wśród lekarzy dowodzą, że od 60% do 86% z nich stosuje w sposób zamierzony placebo w swojej praktyce (Gray, Flynn, 1981; Hróbjartsson, Norup, 2003; Nitzan, Lichtenberg, 2004). Placebo bywa też wykorzystywane w sposób niezamierzony. Wiele metod leczenia uznawanych jeszcze niedawno za aktywne – lecz w świetle współczesnej wiedzy medycznej stanowiących przykłady placebo – było skutecznych nawet w prawie 70% przypadków (Roberts i in., 1993). Nie tylko medycyna nie jest wolna od

działania placebo. Także w psychoterapii stwierdza się wysoką efektywność nieaktywnych metod, które często okazują się tak samo skuteczne, jak aktywne procedury terapeutyczne (Prioleau, Murdock, Brody, 1983).

Najczęściej skutkiem zastosowania placebo pod pozorem aktywnej metody lub jako składnika aktywnej metody mającej przynieść pozytywne rezultaty jest polepszenie się funkcjonowania pacjenta, określone mianem efektu placebo. Działanie placebo obejmuje wiele zaburzeń. Harrington (2002, s. 45) wymienia pozytywne skutki działania placebo, które pojawiały się w literaturze od lat pięćdziesiątych do dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku. Należą do nich: zahamowanie ataków astmy, kataru siennego i kaszlu, złagodzenie napięcia i lęku, nudności (w tym choroby morskiej), bezsenności, zmniejszenie wszelkiego rodzaju bółów (najczęściej badane przypadki działania placebo), zwiększenie liczby krwinek, wzrost czujności, zapobieganie przeziębieniom i złagodzenie ich symptomów, leczenie wrzodów, zmniejszenie gorączki, zahamowanie symptomów głodu narządcznego, polepszenie funkcji żołądkowych, kontrola poziomu cukru we krwi w przypadku cukrzycy, zmniejszenie mimowolnego oddawania moczu, złagodzenie symptomów artretyzmu, likwidacja brodawek, zmniejszenie częstotliwości lub siły ataków dusznicy, a nawet zahamowanie lub odwrócenie wzrostu nowotworów złośliwych. Lista ta stale się wydłuża. Ostatnie dane wskazują na występowanie efektu placebo w przypadku depresji (Kirsch, Sapirstein, 1998; Leuchter i in., 2002) i choroby Parkinsona (de la Fuente-Fernandez i in., 2001; McRae i in., 2004). Należy przy tym podkreślić, że w większości z tych zaburzeń placebo jest skuteczne nie tylko w redukcji nieprzyjemnych doznań subiektywnych, lecz wywołuje również zmiany fizjologiczne.

Przekonanie o ogromnej sile działania placebo wywodzi się od opublikowanego w 1955 r. artykułu autorstwa Henry'ego K. Beechera pod znamiennym tytułem *The powerful placebo*. Znaczenia tego artykułu nie sposób przecenić. Był on bowiem nie tylko jednym z pierwszych artykułów na temat placebo (choć nie pierwszym), ale do dziś pozostaje jednym z najczęściej cytowanych. Właściwie dopiero od tej publikacji rozpoczęło się zainteresowanie badaczy problematyką placebo.

W omawianym artykule Beecher na podstawie analizy danych z piętnastu donień z badań oszacował średnią efektywność placebo na $35,2 +/ - 2,2\%$ przypadków. Takie przekonanie potwierdzały także kolejne przeglądy badań, zwłaszcza często cytowane prace Evansa (1974, 1985), w których po przeanalizowaniu trzynastu artykułów prezentujących wyniki badań nad analgetycznym działaniem

placebo, stwierdził on co najmniej 50% ulgę od bólu u 36% osób, które przyjęły placebo. Ponadto Evans (1974, 1985) oszacował, że efektywność placebo w porównaniu z różnymi analgetykami jest stosunkowo stała i wynosi 55% skuteczności leku, który jest zastępowany przez placebo. Zgodnie z danymi, na które powołuje się ten autor, zależność ta dotyczy nie tylko placebo podawanych pod pozorem analgetyków, ale i innych leków. Innymi słowy, efektywność placebo jest wprost proporcjonalna do skuteczności środka, pod pozorem którego podawane jest placebo.

Przekonanie o realności i ogromnej sile efektu placebo było niezachwiane przez ponad 40 lat. Wątpliwości pojawiły się dopiero na przełomie XX i XXI wieku. Zapoczątkowały je dwa artykuły, których tytuły bezpośrednio nawiążają do pracy Beechera z 1955 r.: *The powerful placebo effect: Fact or fiction?* (Kienle, Kiene, 1997) oraz *Is the placebo powerless?* (Hróbjartsson, Gøtzsche, 2001). W pracach tych zakwestionowano nie tylko przekonanie o sile efektu placebo, ale wręcz jego istnienie! Cytowane publikacje zapoczątkowały ożywioną dyskusję na temat realności i siły efektu placebo, która znalazła oddźwięk w publikacjach naukowych, ale także w światowych mediach. Celem niniejszego artykułu jest próba podsumowania tocżącej się już 10 lat debaty wśród badaczy placebo, a w rezultacie znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy efekt placebo istnieje, a jeśli tak, to czy jest on wystarczająco silny, by mieć jakiekolwiek znaczenie kliniczne.

I. ISTNIENIE EFEKTU PLACEBO

Kienle i Kiene (1997) dokonali analizy piętnastu doniesień z badań cytowanych przez Beechera (1955), nie znajdując dowodów na wystąpienie efektu placebo w żadnym z nich! Uważają oni, że za polepszenie stanu pacjentów uczestniczących w tych badaniach odpowiadają inne czynniki. Nie jest to zaskakujące, zważywszy, że większość z analizowanych przez Beechera badań nie obejmowała grupy kontrolnej (bez żadnej interwencji), a jedynie grupę otrzymującą placebo oraz grupę przyjmującą aktywny środek. Do podobnych wniosków doszli Kienle i Kiene (1996), analizując ponad 800 publikacji na temat placebo. Sądzą oni, że zarówno wielkość, jak i częstotliwość występowania efektu placebo jest znacznie przeceniana, jeśli nie całkowicie fałszywa. Ich zdaniem wskaźniki te nie odzwierciedlają skutków samego placebo, lecz są wynikiem działania innych czynników. Stwierdzenie wystąpienia efektu placebo może bowiem okazać się artefaktem, jeżeli w badaniu nie było należycie kontrolowane to, czy uzyskane rezultaty są

istotnie wywołane zastosowaniem placebo, czy raczej należałoby je przypisać działaniu innych zmiennych.

Ernst i Resch (1995) rozróżnili pojęcia spostrzeganego (*perceived*) i rzeczywistego (*true*) efektu placebo. Ten pierwszy odpowiada tradycyjnie rozumianemu efektowi placebo, czyli reakcjom obserwowanym w grupie badanych otrzymujących placebo. Określa się go czasem mianem reakcji placebo. Natomiast rzeczywisty efekt placebo to efekt spostrzegany minus inne efekty, które mogą odpowiadać za uzyskany rezultat, i to nie tylko w grupie placebo, ale i w grupach, w których zastosowano aktywną metodę. Tylko ten efekt można uznać za właściwy efekt placebo.

Do najważniejszych czynników, które mogą wywołać efekt spostrzegany, nawet przy braku efektu rzeczywistego, należą: naturalny bieg choroby i samoistna remisja, tendencjonalność badacza i badanego oraz niska reaktywność pomiaru, aktywne składniki placebo, dodatkowe działania podejmowane poza zastosowaniem placebo, zmiany następujące między pomiarami, niska rzetelność pomiaru i regresja do średniej oraz błędy metodologiczne (Bootzin, Caspi, 2002; Ernst, Resch, 1995; Kienle, Kiene, 1996, 1997).

1. Naturalny bieg choroby i samoistna remisja

Zastosowanie placebo nie oznacza braku jakiegokolwiek działania. Placebo to bowiem coś więcej niż niezastosowanie żadnej aktywnej metody (Wall, 1992, 1993). Na przykład, jeśli pacjent otrzymuje pigułkę z cukru, to – choć jest ona nieaktywna farmakologicznie – jest to coś znacznie więcej niż niepodanie żadnego środka. Mianem efektu rzeczywistego określa się te przypadki zmiany funkcjonowania chorego (zarówno polepszenie, jak i pogorszenie), które są związane z przebiegiem leczenia lub relacją pacjent–terapeut. Może się również zdarzyć, że pomimo niezastosowania żadnej metody, także dojdzie do zmiany funkcjonowania pacjenta. Efekt taki jest niezależny od sytuacji terapeutycznej, wynika z naturalnego biegu choroby (np. ma ona charakter cykliczny) lub zmian w życiu chorego.

Aby kontrolować naturalny bieg choroby – w tym możliwość wystąpienia samoistnej remisji – w badaniach efektywności aktywnych metod należy uwzględnić nie tylko grupę osób otrzymujących placebo, ale także grupę, która nie jest poddawana żadnym oddziaływaniom. Tylko wtedy możliwe będzie określenie tego, czy efekt uzyskany w grupie otrzymującej placebo jest istotnie wyni-

kiem zastosowania placebo, czy jedynie rezultatem naturalnego biegu choroby. Zwykle o tym, że wystąpił efekt placebo wnioskowano na podstawie różnicy w wynikach uzyskanych przed i po zastosowaniu placebo. Takie podejście nie pozwalało jednak określić, co jest przyczyną zaobserwowanej zmiany, gdyż nie było grupy, w której nie stosowano żadnego oddziaływania (Hróbjartsson, 2002). W związku z tym, choć uzyskaną różnicę określano mianem efektu placebo, to mogła ona równie dobrze być skutkiem działania innego czynnika lub naturalnego biegu choroby.

Odrębny problem stanowi odpowiedź na pytanie, czy w ogóle możliwe jest utworzenie grupy, która nie jest poddawana żadnym oddziaływaniom. Taka grupa musiałaby nie mieć żadnego kontaktu z badaczem, gdyż samo badanie i diagnoza (Brody, Waters, 1980; Sox, Margulies, Sox, 1981), a nawet sam kontakt z lekarzem lub terapeutą (Brody, 1997; Moerman, 2003) może być źródłem efektu placebo. Ze względu na brak możliwości utworzenia grupy kontrolnej, w której wyeliminowana byłaby ewentualność wywołania efektu placebo, Hróbjartsson (1996) proponuje zastąpienie określeń grupa placebo i grupa kontrolna terminami – odpowiednio – grupa maksymalizująca i minimalizująca efekt placebo.

2. Tendencyjność badacza i badanego oraz niska reaktywność pomiaru

Wszelkie badania, w których uczestniczą ludzie – jako badacze i/lub badani – stanowią sytuację społeczną rządzącą się określoną dynamiką, która może rzucać (i najczęściej rzutuje) na ich przebieg i uzyskane wyniki (Brzeziński, Siuta, 1991). W przypadku badań nad placebo szczególnie istotna wydaje się zmienna aprobaty społecznej. Badani chcą być „dobrymi”, wdzięcznymi pacjentami, nie chcą zawieść lekarza, lecz docenić jego trud włożony w opiekę nad nimi. Mogą więc – w sposób zamierzony lub niezamierzony – wyolbrzymiać symptomy świadczące o poprawie, a ignorować oznaki pogorszenia i/lub – aby zakwalifikować się do badań – mogą wyolbrzymiać objawy choroby. W tym pierwszym przypadku można jedynie mówić o deklarowanym (*verbal*), a nie rzeczywistym (*real*) terapeutycznym efekcie placebo (Kiene, 1996a, 1996b). Takie zachowanie badanych jest tym bardziej prawdopodobne, gdy reaktywność pomiaru jest niska, tzn. pacjent zdaje sobie sprawę, że jego stan jest oceniany.

Tendencyjność badanych może także wynikać z zaburzonego spostrzegania przez nich rzeczywistości, co zdarza się m.in. w badaniach osób neurotycznych

i psychotycznych. Sam udział takich osób w badaniach nie jest błędem, a wręcz koniecznością, na przykład w przypadku testowania skuteczności leków psychotropowych. Błąd jest natomiast nieuwzględnianie w analizach wyników ograniczeń samoocen osób badanych.

Ze strony badacza podkreślić należy wpływ zmiennych sugerujących hipotezę badawczą (Orne, 1991), za których pośrednictwem może on w sposób niezamierzony przekazać swoje oczekiwania osobom badanym. Zwykle wpływ tych zmiennych ma charakter bardzo subtelny i trudno jest dostrzec ich działanie. Badacz może na przykład wpływać na rezultaty badania poprzez swoje reakcje nieverbalne w stosunku do badanego. Tendencyjność badacza może mieć także charakter bardziej jawnego. Zdarza się na przykład, że zastosowane skale pomiarowe zawierają więcej kategorii dotyczących poprawy niż pogorszenia funkcjonowania, co skłania badanych do zaznaczania zbyt wielu – w stosunku do rzeczywiście występujących – pozytywnych skutków działania placebo (Kienle, Kiene, 1997). Przykładem tendencyjności badacza jest także uznawanie za symptomy świadczące o poprawie objawów, które nimi nie są, a czasem stanowią wręcz element choroby (tamże).

Aby zniwelować wpływ tendencyjności badacza, standardem stało się prowadzenie badań nad placebo w warunkach podwójnie ślepej próby, w których ani badani, ani osoby badające nie wiedzą, komu podaje się placebo, a wobec kogo stosuje się metodę aktywną. Wymogi etyczne obowiązujące w badaniach klinicznych sprawiają jednak, że w formularzu świadomej zgody badani są informowani, że mogą być poddani zastosowaniu placebo albo aktywnej metody (Bok, 2002). Taka informacja – po pierwsze – obniża skuteczność placebo (Kirsch, Rosadino, 1993; Kirsch, Weixel, 1988; Pollo i in., 2001), a po drugie powoduje, że zarówno badacze, jak i osoby badane mogą się domyślać (np. na podstawie różnic w reakcjach lub w występujących efektach ubocznych), kto otrzymuje placebo, a kto jest poddawany działaniu aktywnej metody (Bystritsky, Waikar, 1994; Margraf i in., 1991; Moscucci i in., 1987). Aby zapobiec tej drugiej możliwości, można zastosować tzw. aktywne placebo (Moncrieff, Wessely, Hardy, 2004; Salamone, 2000; Thomson, 1982), a więc aktywną substancję, ale nie mającą właściwości farmakologicznych dla danego schorzenia (np. antybiotyk podany w celu zwalczania grypy). Dzięki odpowiedniemu doborowi aktywnego placebo jego efekty uboczne mogą skutecznie imitować efekty uboczne aktywnej substancji, pod pozorem której podawane jest placebo.

3. Aktywne składniki placebo

Placebo w formie leku właściwie nigdy nie jest całkowicie nieaktywne (Golomb, 2002). Nie chodzi tylko o tzw. aktywne placebo. Nawet standardowo stosowana jako placebo pigułka z cukru wpływa przecież na poziom cukru we krwi, a barwnik użyty do nadania jej koloru może na przykład wywołać reakcję nadwrażliwości. W związku z tym skuteczność placebo może w niektórych przypadkach wynikać z jego aktywnych składników, które – choć wydają się obojętne dla warunków, w których są stosowane – mogą jednak okazać się istotne. Mianem efektu placebo może także zostać błędnie określone osłabienie negatywnych efektów ubocznych poprzednio stosowanej aktywnej metody.

4. Dodatkowe działania podejmowane poza zastosowaniem placebo

Samo uczestnictwo w badaniu może spowodować zwiększenie świadomości zdrowotnej osób badanych, a co za tym idzie skłonić je do zmian zachowań zdrowotnych. Udział w badaniu bywa także okazją do zaangażowania się w różnorakie formy aktywności, stanowiące element pomiaru (np. sprawdziany sprawności fizycznej), które – niezależnie od zastosowanego placebo – mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Ponadto badacz nigdy nie ma pewności, że poza poddawaniem się oddziaływaniom w ramach badania lub leczenia, pacjent nie stosuje na własną rękę jakiś metod (np. ziół, ćwiczeń fizycznych czy odpowiedniej diety), które mogą mieć znaczący wpływ na uzyskane wyniki. Istnieją nawet przykłady badań, w których – poza zastosowaniem placebo – pacjenci byli poddawani dodatkowym zabiegom, a stwierdzoną poprawę ich funkcjonowania przypisano efektowi placebo (Kienle, Kiene, 1997).

5. Zmiany między pomiarami

Istnieje grupa czynników, które mogą się zmienić w czasie między pierwszym a ostatnim pomiarem, wpływając tym samym na uzyskany rezultat. Zaliczyć do nich można m.in. zwiększenie umiejętności diagnostycznych badacza lub lekarza. Prowadzić to może do dostrzeżenia większych lub mniejszych zmian

patologicznych podczas ostatniego badania niż w czasie pierwszego, a co za tym idzie – do zwiększenia lub zmniejszenia efektu spostrzeganego.

Także ze strony badanego może dojść do istotnych zmian zwiększających lub zmniejszających efekt spostrzegany. Na przykład, w wyniku wielokrotnego poddawania się pomiarom pacjent może przyczynić się do sytuacji badawczej, co spowoduje obniżenie się poziomu stresu oraz jego fizjologicznych oznak (np. ciśnienia krwi).

6. Niska rzetelność pomiaru i regresja do średniej

Każdy pomiar obarczony jest błędem, który może powodować albo zawyżenie, albo zniżenie uzyskanego wyniku w stosunku do jego rzeczywistej wielkości. W związku z tym w badaniach zmiany wyników (np. dotyczących skuteczności jakiejś metody leczniczej) osoby, które uzyskały w pierwszym pomiarze danej zmiennej wyniki skrajne, w drugim pomiarze uzyskują zwykle wyniki mniej skrajne. Innymi słowy, ci, którzy w preteście osiągnęli rezultaty poniżej lub powyżej średniej, w postteście osiągną wynik bliższy średniej. Stać się tak może nawet wtedy, gdy manipulacje eksperimentalne oddzielające oba pomiary były nieskuteczne. Zjawisko to określane jest mianem regresji do średniej (Davis, 2002).

Zagrożenie regresją do średniej jest szczególnie duże w przypadku, gdy do badań wybiera się tylko osoby o niskich lub wysokich wynikach. Tak dzieje się często w badaniach skuteczności aktywnych metod oraz placebo. Uczestniczące w nich osoby wybierane są na podstawie odpowiednio wysokiego nasilenia symptomów. Ze względu na zjawisko regresji do średniej w drugim pomiarze ich wyniki mogą być bliższe średniej (a więc niższe) niż w pierwszym pomiarze, mimo iż zastosowana metoda – niezależnie od tego, czy aktywna, czy obojętna – nie była skuteczna. Niektórzy statystycy twierdzą wręcz, że większość tego, co uważa się za przypadki efektu placebo w badaniach klinicznych, jest w rzeczywistości rezultatem regresji do średniej (McDonald, Mazzuca, McCabe, 1983). Nawet gdy efekt placebo istotnie wystąpił, to jego siła może być zwiększena przez zjawisko regresji do średniej.

Najlepszym sposobem poradzenia sobie z problemem regresji do średniej jest uwzględnianie w planie eksperimentalnym grupy kontrolnej (Davis, 2002). W przypadku badań nad placebo oznacza to, że poza grupą otrzymującą placebo konieczna jest grupa osób, które nie będą poddawane żadnemu oddziaływaniu.

Istotne jest również zadbanie o odpowiednią rzetelność pomiaru, na przykład poprzez zastosowanie kilku różnych narzędzi badawczych.

7. Błędy metodologiczne

W literaturze przedmiotu odnaleźć można przykłady badań, w których stwierdzono wystąpienie efektu placebo, choć nie były one przeprowadzone z należytą rzetelnością (Kienle, Kiene, 1997). Na przykład, zamiast zastosowania zasady randomizacji, do grupy osób otrzymujących placebo kwalifikowani byli pacjenci o niewielkim nasileniu symptomów, zaś do grupy eksperimentalnej (otrzymującej aktywny środek) – osoby o ostrzejszym przebiegu choroby. Zdarza się nawet, że w trakcie badania ci, którym się polepszy, zaczynają otrzymywać placebo zamiast aktywnej metody. Natomiast badani przyjmujący placebo, u których zaobserwuje się pogorszenie symptomów, zostają poddani działaniu aktywnej metody.

Specyficzną grupę błędów stanowi bezkrytyczne przywoływanie anegdot jako dowodów na rzecz istnienia efektu placebo. W literaturze przedmiotu – zwłaszcza w artykułach przeglądowych – występują także liczne błędy w cytowaniu wyników badań, co prowadzi do udowadniania istnienia efektu placebo na podstawie danych, których nie ma w oryginalnych pracach (Kienle, Kiene, 1997).

Podsumowując, bez wątpienia wielu przypadków uznawanych za przykłady efektu placebo nie można zaliczyć do rzeczywistych efektów placebo, a jedynie do spostrzeganych. Dowodzą tego w swoich analizach Kienle i Kiene (1996, 1997). Nie oznacza to, że nie istnieje rzeczywisty efekt placebo. Pamiętać jednak należy, że efekt placebo jest faktem a nie artefaktem jedynie wtedy, gdy uda się wykluczyć, że został on wywołany przez inne niż zastosowanie placebo czynniki. Podstawowym wymogiem jest uwzględnienie w planie badawczym – poza grupą otrzymującą placebo – grupy osób, które nie są poddawane żadnemu oddziaływaniu.

II. SIŁA EFEKTU PLACEBO

Obliczenia Beechera (1955) i Evansa (1974, 1985) spowodowały, że wciąż jeszcze niemal powszechnie jest przekonanie, iż około 1/3 pacjentów jest podatna na działanie placebo (Wall, 1992, 1993). Należy jednak pamiętać, że zarówno Beecher (1955), jak i Evans (1974, 1985) wyciągali tylko średnią z wyników po-

chodzących z różnych badań. W rzeczywistości wskaźniki siły efektu placebo są bardzo zróżnicowane (także w przypadku badań cytowanych przez Beechera i Evansa) i wynoszą od 0 do 100% maksymalnie możliwej poprawy w zależności od badania (McQuay, Carroll, Moore, 1996; Moerman, 2000; Walach, Maidhof, 1999; Weihrauch, Gualer, 1999), a konkretnie: rodzaju zaburzenia, aktywnej metody, pod której pozorem podawane jest placebo, oraz zastosowanej procedury badawczej. Co ciekawe, siła efektu placebo różni się także w zależności od kultury, w której przeprowadzane są badania (Moerman, 2000), a w przypadku leków antydepresyjnych koreluje pozytywnie z rokiem, w którym przeprowadzono badania (Walsh i in., 2002). Ponadto ta sama osoba może odmiennie reagować na placebo w różnych sytuacjach (Liberman, 1964).

Obliczenia Evansa (1974, 1985) oraz metody pomiaru redukcji bólu w analizowanych przez niego badaniach budzą wątpliwości natury metodologicznej (McQuay, Carroll, Moore, 1996; Tursky, 1985). W świetle nowszych analiz (McQuay, Carroll, Moore, 1996) nie znajduje potwierdzenia teza Evansa (1974, 1985) o istnieniu zależności między skutecznością analgetyków i podawanych pod ich pozorem placebo. Evans (1974, 1985) porównywał bowiem średnią siłę reakcji na aktywny lek i placebo, choć powinien brać pod uwagę ich mediany (McQuay, Carroll, Moore, 1996). Porównanie zaś median wskazuje na brak związku między skutecznością analgetyków i podawanych pod ich pozorem placebo (tamże). Z drugiej strony, wyniki wielu badań wskazują na występowanie silnej zależności (korelacja nawet 0,90) między siłą efektu placebo a wielkością reakcji na aktywny środek, pod pozorem którego placebo jest podawane (Kirsch, Sapirstein, 1998; Moerman, 2000; Walach, Maidhof, 1999; Walach i in., 2005). Istnieją także dane świadczące o tym, że skuteczność placebo zależy od efektywności aktywnego środka, który był podawany przed zastosowaniem placebo (Amanzio, Benedetti, 1999; Benedetti i in., 1998; Laska, Sunshine, 1973). Wydaje się więc uzasadnione twierdzenie o istnieniu pozytywnego związku między skutecznością placebo i aktywnej metody, pod pozorem której jest ono stosowane.

Optymistyczny obraz siły efektu placebo płynący z publikacji Beechera (1955) i Evansa (1974, 1985) został zachwiany przez wyniki metaanalizy, jaką przeprowadzili Hróbjartsson i Gøtzsche (2001). Przeanalizowali oni 114 artykułów prezentujących dane pochodzące z badań klinicznych, w których badani byli losowo dobierani do co najmniej dwóch grup: osób poddanych działaniu placebo oraz tych, którzy nie byli obiektem żadnych manipulacji. Nie udało im się stwierdzić wystąpienia efektu placebo w przypadku obiektywnych miar ani na skali

binarnej, ani na ciągłej. Istnienie efektów placebo, aczkolwiek o niewielkiej sile, udało się natomiast potwierdzić w przypadku subiektywnych miar na skali ciągłej oraz w leczeniu bólu. Ogólnie Hróbjartsson i Gøtzsche (2001) stwierdzili, że znaleźli niewiele dowodów na to, że placebo wywołuje istotne efekty kliniczne.

Do podobnych wniosków doprowadziła powtórna metaanaliza przeprowadzona przez tych badaczy po uwzględnieniu kolejnych 42 doniesień z badań, które ukazały się od czasu przeprowadzenia poprzedniej metaanalizy (Hróbjartsson, Gøtzsche, 2004). Nadal nie udało im się stwierdzić wystąpienia efektu placebo mierzonego na skali binarnej ani na skali ciągłej, gdy wyniki pochodzą od obserwatorów. Istnienie efektów placebo potwierdzono w przypadku subiektywnych miar na skali ciągłej, zwłaszcza w przypadku bólu i fobii. Hróbjartsson i Gøtzsche podkreślają jednak, że choć sami nie znaleźli rzetelnych dowodów wystąpienia efektu placebo, to nie znaczy, że efekt ten nie istnieje.

Już publikacja wyników pierwszego studium (Hróbjartsson, Gøtzsche, 2001) wywołała ogromne poruszenie wśród badaczy placebo, a także znalazła oddźwięk w najważniejszych światowych mediach. Odezwiały się liczne głosy krytyczne (Ader, 2001; Bailar, 2001; Brody, Weismantel, 2001; DiNubile, 2001; Einarson, Hemels, Stolk, 2001; Furukawa, 2002; Greene i in., 2001; Kaptchuk, 2001; Kirsch, 2002, 2005; Kirsch, Scoboria, 2001; Kupers, 2001; Lilford, Brauholtz, 2001; Miller, 2001; Moerman, 2002; Shrier, 2001; Spiegel, Kraemer, Carlson, 2001; Stewart-Williams, 2004; Stewart-Williams, Podd, 2004; Walach, Jonas, 2004; Wampold i in., 2005; Wickramasekera, 2001).

Krytycy podkreślają przede wszystkim zbyt dużą heterogeniczność badań uwzględnionych przez Hróbjartssona i Gøtzscheego (2001). Metaanaliza objęła bowiem aż 40 schorzeń, tak różnych jak nadciśnienie, alkoholizm, słaba higiena jamy ustnej, opryszczka, przeziębienie, niedrożność jelita, bezpłodność, menopauza, depresja, bezsenność, kompulsywne obgryzanie paznokci, stres związany z leczeniem dentystycznym, epilepsja, a nawet... niezdiagnozowane choroby. Efektywność placebo jest jednak zróżnicowana w zależności od choroby. Istnieje także wiele zaburzeń, które nie są podatne na działanie placebo. Nie można więc traktować placebo jako leku na wszystko i szacować jego efektywności jako średniej skuteczności działania placebo w przypadku wszelkich chorób – to tak, jakby oceniać skuteczność insuliny na podstawie jej efektywności w leczeniu wszelkich zaburzeń: od cukrzycy przez przeziębienie po schizofrenię.

Kontrowersje wzbudza także fakt, że Hróbjartsson i Gøtzsche (2001) uwzględnili najrozmaitsze formy placebo: od klasycznej tabletki z laktozy po

przez stosowanie wyłączonych urządzeń aż po rozmowę. Pomijając fakt, że niektóre z tych form placebo trudno uznać za całkowicie obojętne (np. rozmowę z terapeutą), to ponownie pojawia się problem heterogeniczności. Nie wydaje się rozsądnym obliczanie skuteczności działania placebo na podstawie wyników badań nad tak różnymi jego formami.

Krytycy zwracają także uwagę, że w przypadku wielu badań, grupy, które rzekomo nie były poddawane żadnym oddziaływaniom, w istocie jednak im podlegały (np. kontaktowi z lekarzem). Hróbjartsson i Gøtzsche (2001) zapomnieli najwyraźniej, że kilka lat wcześniej jeden z nich (Hróbjartsson, 1996) dowodził, że nie da się utworzyć grupy kontrolnej, w której wyeliminowana byłaby ewentualność wywołania efektu placebo. Ponadto to, co w przypadku jednych badań było uznawane jako placebo (np. relaksacja), w innych już jako brak żadnej interwencji! A wszystko dlatego, że Hróbjartsson i Gøtzsche (2001), chcąc uniknąć pułapki niedefiniowalności placebo, na którą znacznie wcześniej zwrócił uwagę Gøtzsche (1994), uznali za placebo wszystko to, co było określone jako placebo w analizowanych przez nich raportach z badań klinicznych.

Publikacja Hróbjartssona i Gøtzschego (2001) została także skrytykowana z powodu wyboru jedynie badań klinicznych, w których badani byli losowo doberani do co najmniej dwóch grup: osób poddanych działaniu placebo oraz tych, które nie były obiektem żadnych manipulacji. Po pierwsze, w badaniach klinicznych osoby badane są informowane, że część z nich otrzyma placebo. Jak już wspominano wcześniej, taka informacja znacznie obniża efektywność placebo. Po drugie, komisje etyczne akceptujące projekty badań klinicznych nie zawsze wyrażają zgodę na uwzględnienie grupy, która nie jest poddawana żadnej interwencji. Zgoda taka jest znacznie mniej prawdopodobna w przypadku poważnych schorzeń, na które istnieje skuteczne lekarstwo. Stąd w metaanalizie Hróbjartssona i Gøtzschego nie znalazło się wiele schorzeń, które mogłyby być podatne na działanie placebo. Po trzecie, rezultaty badań klinicznych, które wskazują na brak różnic między skutecznością placebo i aktywnej metody, rzadko są publikowane, a Hróbjartsson i Gøtzsche uwzględnili tylko rezultaty badań opublikowanych, zanikając tym samym średnią efektywność placebo.

Badacze placebo zwracali także uwagę, że Hróbjartsson i Gøtzsche (2001), biorąc pod uwagę jedynie wyniki grup otrzymujących placebo i takich, które nie były poddawane żadnym oddziaływaniom, pominęli wyniki grup, które otrzymywały aktywną terapię. Brak uwzględnienia skuteczności aktywnej terapii spowodował, że w metaanalizie znalazły się schorzenia, na które nie ma skutecznego

lekarstwa, jak na przykład choroba Alzheimera, upośledzenie umysłowe czy... kłopotnie małżeńskie (już samo zaliczenie tych ostatnich do chorób wydaje się nieporozumieniem). Trudno się więc dziwić, że i placebo okazało się nieskuteczne.

Poza krytyką – trzeba przyznać, że często druzgocącą – podjęto także próby udowodnienia, że efekt placebo jest faktem. Kirsch (2002, 2005), Stewart-Williams (2004) oraz Stewart-Williams i Podd (2004) przytaczają liczne badania eksperymentalne dowodzące realności efektu placebo. Mają one tę przewagę nad badaniami klinicznymi, że osoby otrzymujące placebo zostały poinformowane, że są poddawane aktywnej terapii, co zwiększa efektywność placebo. W tym kontekście warto także przypomnieć rezultaty wcześniejszej analizy danych dotyczących skuteczności metod leczenia uznawanych kiedyś za aktywne, ale w świetle współczesnej wiedzy medycznej stanowiących przykłady placebo (Roberts i in., 1993). Okazało się, że w prawie 70% przypadków te nieaktywne metody były skuteczne, w tym w przeszło 40% bardzo skuteczne! Dowodzi to znacznej siły działania placebo.

Efektem krytyki metaanalizy Hróbjartssona i Gøtzschego (2001) była powtórna analiza badań w niej uwzględnionych przeprowadzona przez Wampolda i współautorów (2005), uwzględniająca zróżnicowanie podatności poszczególnych schorzeń na działanie placebo, adekwatność planu badawczego do wykrycia efektu placebo oraz zróżnicowanie skuteczności aktywnych metod w przypadku poszczególnych zaburzeń. Wampold i współpracownicy dowiedli, że efekt placebo jest faktem, a jego siła jest nie tylko podobna w przypadku miar obiektywnych i subiektywnych, ale i zbliżona do skutków działania aktywnych procedur leczniczych! Potwierdzenia, że efekt placebo jest faktem – i to zarówno w przypadku miar subiektywnych, jak i obiektywnych – dostarczyła także inna metaanaliza (Vase, Riley, Price, 2002), przeprowadzona w odpowiedzi na artykuł Hróbjartssona i Gøtzschego (2001), a uwzględniająca zarówno badania kliniczne, jak i eksperymentalne. Nie było zaskoczeniem, że w przypadku badań eksperymentalnych, w których osoby otrzymujące placebo były poinformowane, że są poddawane aktywnej terapii, efektywność placebo okazała się znacznie wyższa niż w przypadku badań klinicznych, w których pacjenci byli poinformowani, że część z nich otrzymuje placebo.

Podsumowując, pomimo prób zakwestionowania siły efektu placebo i jej związku ze skutecznością aktywnych metod, pod pozorem których placebo jest podawane, zdecydowana większość danych przemawia na rzecz twierdzenia, że siła efektu placebo jest znacząca i koreluje pozytywnie z efektywnością aktyw-

nych metod. A zatem efekt placebo nie tylko istnieje, ale i jest na tyle silny, by mieć istotne znaczenie kliniczne.

BIBLIOGRAFIA

- Ader, R. (2001). Much ado about nothing. *Advances in Mind-Body Medicine*, 17, 293-295.
- Amanzio, M., Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activated opioids systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of Neuroscience*, 19, 484-494.
- Bailar, J. C. (2001). The powerful placebo and the Wizard of Oz. *New England Journal of Medicine*, 344, 1630-1632.
- Beecher, H. K. (1955). The powerful placebo. *JAMA*, 159, 1602-1106.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C., Cavallo, A., Mancuso, M., Ruffini, E., Oliaro, A., Maggi, G. (1998). The specific effects of prior opioid exposure on placebo analgesia and placebo respiratory depression. *Pain*, 75, 313-319.
- Bok, S. (2002). Ethical issues in use of placebo in medical practice and clinical trials. W: H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek, L. W. Engel (red.), *The science of the placebo: Toward an interdisciplinary research agenda* (s. 53-74). London: BMJ Books.
- Bootzin, R. R., Caspi, O. (2002). Explanatory mechanisms for placebo effects: Cognition, personality and social learning. W: H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek, L. W. Engel (red.), *The science of the placebo: Toward an interdisciplinary research agenda* (s. 108-132). London: BMJ Books.
- Brody, H. (1997). The doctor as therapeutic agent: A placebo effect research agenda. W: A. Harrington (red.), *The placebo effect: An interdisciplinary exploration* (s. 77-92). Cambridge: Harvard University Press.
- Brody, H., Waters, D. B. (1980). Diagnosis is treatment. *Journal of Family Practice*, 10, 445-449.
- Brody, H., Weismantel, D. (2001). A challenge to core beliefs. *Advances in Mind-Body Medicine*, 17, 296-298.
- Brzeziński, J., Siuta, J. (red.) (1991). *Społeczny kontekst badań psychologicznych i pedagogicznych*. Poznań: Wydawnictwo Naukowe UAM.
- Bystritsky, A., Waikar, S. V. (1994). Inert placebo versus active medication. Patient blindability in clinical pharmacological trials. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 485-487.
- Davis, C. E. (2002). Regression to the mean or placebo effect? W: H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek, L. W. Engel (red.), *The science of the placebo: Toward an interdisciplinary research agenda* (s. 158-166). London: BMJ Books.
- DiNubile, M. J. (2001). Is the placebo powerless? *New England Journal of Medicine*, 345, 1278.
- Einarson, T. E., Hemels, M., Stolk, P. (2001). Is the placebo powerless? *New England Journal of Medicine*, 345, 1277.
- Ernst, E., Resch, K. L. (1995). Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ*, 311, 551-553.
- Evans, F. J. (1974). The placebo response in pain reduction. W: J. J. Bonica (red.), *Advances in neurology*, vol. 4: *International Symposium on Pain* (s. 289-296). New York: Raven Press.

- Evans, F. J. (1985). Expectancy, therapeutic instructions, and the placebo response. W: L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 215-228). New York: The Guilford Press.
- Fuente-Fernandez, R. de la, Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 293, 1164-1166.
- Furukawa, T. A. (2002). Review: Placebo is better than no treatment for subjective continuous outcomes and for treatment of pain. *ACP Journal Club*, 136, 20.
- Golomb, B. (2002). Letter to the editor. *JAMA*, 287, 2502-2503.
- Gøtzsche, P. C. (1994). Is there logic in the placebo? *Lancet*, 344, 925-926.
- Gray, G., Flynn, P. (1981). A survey of placebo use in a general hospital. *General Hospital Psychiatry*, 3, 199-203.
- Greene, P. J., Wayne, P. M., Kerr, C. E., Weiger, W. A., Jacobson, E., Goldman, P., Kaptchuk, T. J. (2001). The powerful placebo: Doubting the doubters. *Advances in Mind-Body Medicine*, 17, 298-307.
- Harrington, A. (2002). "Seeing" the placebo effect: Historical legacies and present opportunities. W: H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek, L. W. Engel (red.), *The science of the placebo: Toward an interdisciplinary research agenda* (s. 35-52). London: BMJ Books.
- Hróbjartsson, A. (1996). The uncontrollable placebo effect. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 50, 345-348.
- Hróbjartsson, A. (2002). What are the main methodological problems in estimation of placebo effects? *Journal of Clinical Epidemiology*, 55, 430-435.
- Hróbjartsson, A., Gøtzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*, 344, 1594-1602.
- Hróbjartsson, A., Gøtzsche, P. C. (2004). Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 91-100.
- Hróbjartsson, A., Norup, M. (2003). The use of placebo interventions in medical practice – a national questionnaire survey of Danish clinicians. *Evaluation and Health Professions*, 26, 153-165.
- Kaptchuk, T. J. (2001). Is the placebo powerless? *New England Journal of Medicine*, 345, 1277.
- Kiene, H. (1996a). A critique of the double-blind clinical trial (Part 1). *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2, 74-80.
- Kiene, H. (1996b). A critique of the double-blind clinical trial (Part 2). *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2, 59-64.
- Kienle, G. S., Kiene, H. (1996). Placebo effect and placebo concept: A critical methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2, 39-54.
- Kienle, G. S., Kiene, H. (1997). The powerful placebo effect: Fact or fiction? *Journal of Clinical Epidemiology*, 50, 1311-1318.
- Kirsch, I. (2002). Yes, there is a placebo effect, but is there a powerful antidepressant drug effect? *Prevention & Treatment*, 5, July 15. Article 22.
- Kirsch, I. (2005). Placebo psychotherapy: Synonym or oxymoron? *Journal of Clinical Psychology*, 61, 791-803.

- Kirsch, I., Rosadino, M. J. (1993). Do double-blind studies with informed consent yield externally valid results? An empirical test. *Psychopharmacology*, 110, 437-442.
- Kirsch, I., Sapirstein, G. (1998). Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of anti-depressant medication. *Prevention & Treatment*, 1, June 26. Article 0002a.
- Kirsch, I., Scoboria, A. (2001). Apples, oranges, and placebos: Heterogeneity in a meta-analysis of placebo effects. *Advances in Mind-Body Medicine*, 17, 307-309.
- Kirsch, I., Weixel, L. J. (1988). Double-blind versus deceptive administration of a placebo. *Behavioral Neuroscience*, 102, 319-323.
- Kupers, R. (2001). Is the placebo powerless? *New England Journal of Medicine*, 345, 1278.
- Laska, E., Sunshine, A. (1973). Anticipation of analgesia. A placebo effect. *Headache*, 13, 1-11.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., Abrams, M. (2002). Changes in the brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry*, 159, 122-129.
- Liberman, R. (1964). An experimental study of the placebo response under three different situations of pain. *Journal of Psychiatric Research*, 2, 223-246.
- Lilford, R. J., Braunholtz, D. A. (2001). Is the placebo powerless? *New England Journal of Medicine*, 345, 1277-1278.
- Margraf, J., Ehlers, A., Roth, W. T., Clark, D. B., Sheikh, J., Agras, W. S., Taylor, C. B. (1991). How "blind" are double-blind studies? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59, 184-187.
- McDonald, C. J., Mazzuca, S. A., McCabe, G. P. (1983). How much of the placebo "effect" is really statistical regression? *Statistics in Medicine*, 2, 417-427.
- McQuay, H., Carroll, D., Moore, A. (1996). Variation in the placebo effect in randomised controlled trials of analgesics: All is as blind as it seems. *Pain*, 64, 331-335.
- McRae, C., Cherin, E., Yamazaki, T. G., Diem, G., Vo, A. H., Russell, D., Ellgring, J. H., Fahn, S., Greene, P., Dillon, S., Winfield, H., Bjugstad, K. B., Freed, C. R. (2004). Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Archives of General Psychiatry*, 61, 412-420.
- Miller, F. G. (2001). Is the placebo powerless? *New England Journal of Medicine*, 345, 1277.
- Moerman, D. E. (2000). Cultural variations in the placebo effect: Ulcers, anxiety, and blood pressure. *Medical Anthropology Quarterly*, 14, 51-72.
- Moerman, D. E. (2002). *Meaning, medicine and the "placebo effect"*. London: Cambridge University Press.
- Moerman, D. E. (2003). Doctors and patients: The role of clinicians in the placebo effect. *Advances in Mind-Body Medicine*, 19, 14-22.
- Moncrieff, J., Wessely, S., Hardy, R. (2004). Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. Article CD003012.
- Moscucci, M., Byrne, L., Weintraub, M., Cox, C. (1987). Blinding, unblinding, and the placebo effect: An analysis of patients' guesses of treatment assignment in a double-blind clinical trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 41, 259-265.
- Nitzan, U., Lichtenberg, P. (2004). Questionnaire survey on use of placebo. *BMJ*, 329, 944-946.
- Orne, M. T. (1991). Eksperyment psychologiczny z punktu widzenia psychologii społecznej ze szczególnym uwzględnieniem wpływu zmiennych sugerujących hipotezę badawczą i ich im-

- plikacji. W: J. Brzeziński, J. Siuta (red.), *Spoleczny kontekst badań psychologicznych i pedagogicznych* (s. 17-32), tłum. J. Siuta. Poznań: Wydawnictwo Naukowe UAM.
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, 93, 77-84.
- Prioleau, L., Murdock, M., Brody, N. (1983). An analysis of psychotherapy versus placebo studies. *Behavioral and Brain Sciences*, 6, 275-310.
- Roberts, A. H., Kewman, D. G., Mercier, L., Hovell, M. (1993). The power of nonspecific effects in healing: Implications for psychosocial and biological treatments. *Clinical Psychology Review*, 13, 375-391.
- Salamone, J. D. (2000). A critique of recent studies on placebo effects of antidepressants: Importance of research on active placebos. *Psychopharmacology*, 152, 1-6.
- Shapiro, A. K. (1960). A contribution to a history of the placebo effect. *Behavioral Science*, 5, 109-135.
- Shrier, I. (2001). Is the placebo powerless? *New England Journal of Medicine*, 345, 1278.
- Sox, H. C., Margulies, I., Sox, C. H. (1981). Psychologically mediated effects of diagnostic tests. *Annals of Internal Medicine*, 95, 680-685.
- Spiegel, D., Kraemer, H., Carlson, R. W. (2001). Is the placebo powerless? *New England Journal of Medicine*, 345, 1276.
- Stewart-Williams, S. (2004). The placebo puzzle: Putting together the pieces. *Health Psychology*, 23, 198-206.
- Stewart-Williams, S., Podd, J. (2004). The placebo effect: Dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological Bulletin*, 130, 324-340.
- Thomson, R. (1982). Side effects and placebo amplification. *British Journal of Psychiatry*, 140, 64-68.
- Tursky, B. (1985). Discussion: The 55% analgesic effect: Real or artifact? W: L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (red.), *Placebo: Theory, research and mechanisms* (s. 229-234). New York: The Guilford Press.
- Vase, L., Riley, J. L., Price, D. D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*, 99, 443-452.
- Walach, H., Jonas, W. B. (2004). Placebo research: The evidence base for harnessing self-healing capacities. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 10, 103-112.
- Walach, H., Maidhof, C. (1999). Is the placebo effect dependent on time? A meta-analysis. W: I. Kirsch (red.), *How expectancies shape experience* (s. 321-332). Washington: American Psychological Association.
- Walach, H., Sadaghiani, C., Dehm, C., Bierman, D. (2005). The therapeutic effect of clinical trials: Understanding placebo response rates in clinical trials – a secondary analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 5, Article 26.
- Wall, P. D. (1992). The placebo effect: An unpopular topic. *Pain*, 51, 1-3.
- Wall, P. D. (1993). Pain and the placebo response. W: G. R. Bock, J. Marsh (red.), *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness. Ciba Foundation Symposium 174* (s. 187-216). Chichester: Wiley.
- Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R., Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *Journal of the American Medical Association*, 287, 1840-1847.

- Wampold, B. E., Minami, T., Tierney, S. C., Baskin, T. W., Bhati, K. S. (2005). The placebo is powerful: Estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. *Journal of Clinical Psychology*, 61, 835-854.
- Weihrauch, T. R., Gauler, T. C. (1999). Placebo – efficacy and adverse effects in controlled clinical trials. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 49, 385-393.
- Wickramasekera, I. (2001). The placebo efficacy study: Problems with the definition of the placebo and mechanisms of placebo efficacy. *Advances in Mind-Body Medicine*, 17, 309-312.

PLACEBO EFFECT: FACT OR ARTIFACT?

S u m m a r y

For over 40 years since the moment when H.K. Beecher published *The powerful placebo* in 1955, it has been universally accepted that the placebo effect is a fact and it is very powerful. At the turn of the 20th and 21st centuries the papers expressing doubts concerning the existence and power of the placebo effect were published. They started a debate about the existence and the power of the placebo effect. The aim of this paper is to review and sum up the debate which has been carried on for 10 years among placebo researchers and to find an answer to the question whether the placebo effect exists and if so whether it is powerful enough to be of any clinical significance.

Key words: placebo effect.